

## 第104回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 新規抗うつ薬の登場とうつ病診断の拡散

田島 治（杏林大学保健学部精神保健・社会福祉学教室）

70年代後半から大学病院や総合病院においては外来、入院とも単極性うつ病を中心とした気分障害の患者が急速に比重を増していたが、1999年のSSRI登場以降の患者数の増加は著しく、新規抗うつ薬の売り上げの急増とあいまってうつ病診断の拡散が精神医学の大きな課題となってきた。そこで本稿ではSSRIやSNRIなどの新規抗うつ薬の登場がうつ病の診断や治療にどのような影響を及ぼしたのか、1) うつ病受診者の増加、2) うつ病診断の増加、3) うつ病診断者の増加、4) うつ病治療未終結者の増加、4つの要因にわけて検討し、今後のうつ病医療のあり方を検討した。SSRIなどの新規抗うつ薬の登場が直接的、間接的に今日のうつ病患者急増に関与したことは否定できない。その一方で抗うつ薬は、中等症以上のうつ病に対してはベネフィットがリスクを上回ることは間違いないが、ごく軽症のうつ病に対してはリスクがベネフィットを上回ることを認識すべきであろう。

## はじめに

1970年代後半から大学病院や総合病院においては外来、入院とも単極性うつ病を中心とした気分障害の患者が急速に比重を増していったのは事実であるが、1999年のSSRI登場以降の患者数の増加は著しく、新規抗うつ薬の売り上げの急増とあいまってうつ病診断の拡散が精神医学の大きな課題となってきた。年間百数十億円にすぎなかった抗うつ薬の売り上げが今や一千億円に到達しようとしている。うつ病・躁うつ病などの気分障害の診断で治療を受けている推定患者数は1999年の44万人から、2005年の92万人へと6年間で倍増し、おそらく現在では100万人を超えているものと推定される。うつ病対策は自殺対策の中核とも位置付けられており、精神科医や精神医療に対する期待や役割は高まっているが、昨年も年間3万人以上の自殺者数が報告されており、三環系抗うつ薬の時代の内因性うつ病を中心とした治療のモデルだけでは対応しきれないことは明らかであり、現在のうつ病医療は見えざる危機の状況にあると考える。

そこで本稿ではSSRIやSNRIなどの新規抗うつ薬の登場がうつ病の診断や治療にどのような影響を及ぼしたのか、1) うつ病受診者の増加、2) うつ病診断の増加、3) うつ病診断者の増加、4) うつ病治療未終結者の増加、4つの要因にわけて検討し、今後のうつ病医療のあり方を考えてみたい。

## I うつ病受診者の増加

## 1. 社会構造の急激な変化によるうつ病自体の増加

不安や恐怖、強迫に対する作用が優れ、抗うつ薬というよりはむしろ抗不安薬として位置付けることが妥当とも思われるSSRIがうつ病の薬物療法の中心と位置付けられるようになり、従来の比較的重症の内因性うつ病に変わって、軽症うつ病が疾患啓発のターゲットとなり、今日のうつ病診断の拡散を招いたことは否定できない。

その一方で社会構造が急激に変化し、アメリカ型の市場原理に基づいた社会となったことが現代的な形の消耗抑うつないしは疲憊抑うつ Ershöp-

fungsdepression の患者を増加させたことは間違いない。Kielholz の提唱した疲憊抑うつ の疾患概念は内因性のうつ病の特徴とオーバーラップしているが、多くのサラリーマンのうつ病患者がこうした現代的な形の Ershöpfungsdepression で受診している。これには年功序列と終身雇用が廃止されて実力主義となった一方で、厳しい能力主義と個人評価制度の導入、リストラによる一人当たりの仕事量の増加、IT 化による職場の人間関係の希薄さとサポートの欠如などが、過剰適応となりやすい同調性格、メランコリー親和型性格とともに大きく関与しているものと考えられる。

## 2. うつ病疾患啓発による受療行動の促進

今日のうつ病患者の増加に SSRI や SNRI などの新規抗うつ薬の登場は、これまでにない大規模な形で行われた様々な疾患啓発が大きな影響を与えている。アメリカやニュージーランドを除くと医師が処方する薬物すなわち処方薬を一般大衆に対して直接広告することは禁じられているため、うつ病・うつ状態の患者の受診促進を狙った様々な形の疾患啓発が行われている。特に現在最も売り上げを伸ばしている SSRI であるパロキセチンの販売メーカーが行ったテレビコマーシャルはわが国初の試みであった。2001 年から 2005 年までに 4 つのうつ病疾患啓発のテレビコマーシャルが放映されたが、その効果は予想以上と考えられる。

著者らは大学生 266 名を対象にして、このうつ病疾患啓発コマーシャルが受療行動に及ぼした影響を検討した。4 つのテレビコマーシャルのうちうつは 1 ヶ月のキャッチコピーの CM が最も受療行動に及ぼすインパクトが大きかった。このうつは 1 ヶ月の CM 視聴の有無と治療の必要性の認識には有意な関連が認められた。すなわちこの CM を見た学生の 6 割がうつ病に対する積極的な治療の必要性を認めていたのに対して、この CM を見ていなかった学生では 3 割しか積極的な治療の必要性を認識していなかったことが明らかになった。こうしたテレビ CM は特に若年層に対して影響が大きいものと推定されるが、厚生労働省

による患者実態調査の結果をみても男女共に新規抗うつ薬の登場後、10 代、20 代、30 代、40 代という比較的若年層の受診が急増していることが明らかである。

## 3. 自己愛人間の増加

前述の現代的な形の疲憊抑うつ Ershöpfungsdepression の患者の増加とともに無視できないのが、きわめて現代的なタイプのうつ病とも言うべきディスチミア親和型うつ病、自己愛傷つき反応型うつ病の患者の受診の急増である。以前より逃避型うつ病が知られているが、自己心理学を唱える Kohut の理論によれば、未熟な自己愛の人間が正常なパーソナリティ発達として捉えられるアメリカ型の社会において、自罰的、他者指向的なメランコリー親和型性格の対極にある他罰的、自己中心的な性格の人間が社会の中心的なパーソナリティ構造となるのは避けられないことかもしれない。

現在は抑うつ症状を主訴に訴えてうつ病と診断されて長期の休職や復職を繰り返すケースが急増している。こうしたケースに共通する特徴がディスチミア親和型としてまとめられているが、これは Kohut 流に言えば自己愛傷つき反応型うつ病と呼ぶべき病態である。これには自己愛の供給源やその空間の喪失に対する不快気分反応と、長期に信頼していた自己愛供給源からの批判や不一致による抑うつ反応とがあり、いずれも反応性の抑うつと見なすべきものである。

現代はこうした患者も内因性のうつ病と同様の薬物療法と休養や支持的な精神療法が行われていることに問題がある。これらの患者の多くが不適切な治療アプローチにより長期に不安定な状態が続き、治療未終結患者となっていることも今日のうつ病患者急増の大きな要因の一つとなっているものと思われる (表 1)。

## II うつ病診断の増加

### 1. 操作的診断の普及による診断率の増加

DSN-III の登場以降操作的に規定された精神疾

表1 現在の精神科薬物療法に潜む問題点

- 
- 薬物関連境界侵犯
    - サブクリニカルな症状への投薬
      - 操作的な診断がそれを加速
    - Disease mongering 病気を売る, 病気作り
      - ブランドファシズムが過剰な疾患啓発に関与 (K. Applebaum, 2004)
  - Evidence based medicine
    - RCT の出版バイアス
      - ネガティブデータが未公表
        - スウェーデンの例, アメリカも同様 (Turner, et al, 2008)
    - ベネフィットの誇張とリスクの過小評価
      - 効果の誇張 (Kirsh, et al, 2008, Barubui, Cipriani, Furukawa, 2008)
      - 短期の効果と患者にとっての有用性は違う
- 

患の数が大きく増えたばかりでなく、診断される患者の数も急激に増えている。従来診断は主語診断、アイデア診断とでも呼ぶべきものであり、仮定の病因診断であるため診断が難しく、専門以外は診断が困難であり本質的に過小診断、過小治療のリスクを内在していると考えられる。その一方で操作的な診断は述語診断、みかけ診断とでも呼ぶべきものであり、操作的に規定された状態のカテゴリ診断である。従ってマニュアル的に使うことが可能であり、専門家でなくても操作的に診断できてしまうところが特徴である。

従って操作的診断は本質的に過剰診断、過剰治療のリスクを有しており、これが今日のうつ病患者急増の一因となっている。実際著者が2005年に精神科診療所を対象に行った調査の結果をみても、うつ病の診断の範囲が広がりすぎていると答えた医師が40%、ややそう思うと答えた医師が37%と、8割近い医師がうつ病診断の拡散に懸念を示していた。さらに最近受診するうつ病患者の病像の特徴として23%の医師が診断基準を満たさない軽症のうつ状態と答えており、不安症状が前景のうつ状態という回答が20%と続いていた。このことから古典的な内因性の病像ではないうつ病患者の受診が今日のうつ病患者急増の大きな要因と考えられる。

2. 安易なうつ病診断 casual diagnosis の増加  
 従来の病因論に基づいたうつ病の診断や分類に代わって、症状と経過に基づいた操作的な診断基準が普及したことにより、診断基準を満たさないケースまでもが安易にうつ病と診断されることが多くなったことも、今日のうつ病患者急増の要因の一つと考えられる。操作的な診断基準を擁護する立場からは適切に診断基準に沿った診察を行えば、不適切なうつ病診断は防げるといわれるが、前述のごとく操作的な診断基準は本質的に過剰診断のリスクがあることも事実である。

### 3. みなしうつ病, みかけうつ病の増加

さらにうつ病の疾患啓発により精神科や心療内科受診の敷居が低くなり、ごく軽症のうつ状態や一過性の抑うつ反応のケースも受診するようになったことも背景にある。すなわち正常な人生上の悩みや落ち込みまでが医療の対象になったり、抑うつ気分をとまなう適応障害が軽症うつ病と診断されたり、保険病名のうつ状態がなし崩しのうつ病という診断に変更されるケースも非常に多いものと推定される。これにはSSRIの登場に伴って軽症うつ病の疾患啓発が盛んに行われたことも関与している<sup>4)</sup>。ところが後述するように軽症のうつ病に対する抗うつ薬特にSSRIの有用性を示すエビデンスがないことが、今日益々明らかとなってきた。

現在の精神科薬物療法にはふたつの重大な問題が潜んでいる。一つは薬物関連境界侵犯とでも呼ぶべき問題で、サブクリニカルな症状への投薬と、disease mongering 病気を売る、病気作りである。操作的な診断はサブクリニカルな症状への投薬を加速する背景となっている。一方値段の高い新規の向精神薬が席卷しブランドファシズムと呼ばれる今日の精神科薬物療法において、過剰なマーケティングがこうした傾向を促進している。一方で今日の科学的な根拠に基づいた医療の基盤ともいえるランダム化比較試験の結果の意図的な出版バイアスが明らかとなっている。すなわちうつ病に対するSSRIの臨床試験のうち、データの多

くが未公表であることが指摘されている<sup>5)</sup>。さらに最近の未公表データも含めたうつ病に対する新規抗うつ薬やパロキセチンの臨床試験の結果のメタ解析により、ベネフィットの誇張とリスクの過小評価が行われていたことが次々と明らかにされている<sup>1,3)</sup>。

安易なうつ病診断が行われる今日、disease mongering という問題が注目され批判も強まっている。Disease mongering には疾病概念の拡大と新たな疾患作り、有病率とアウトカムの誇張の3つがある。疾病概念の拡大には正常なプロセスや人生上の体験が医学的問題として治療されることや、軽微な症状が重大な疾患の前兆とされること、個人的あるいは社会的な問題が医学的問題とされることの3点がある。新たな疾患作りとしてはリスクが疾患として概念化されるという問題がある。疫学的研究も disease mongering に関与している。それは有病率やアウトカムの誇張という問題である。

### III うつ病診断者の増加

今日のうつ病患者急増の背景にはうつ病と診断する診断者すなわち精神科医の増加、精神科診療所の増加、プライマリーケアにおける診断の増加の3つが関与している。精神科を専攻する医師が増加するとともに、精神科診療所数も著しく増加していることが調査結果からも明らかである。さらにプライマリーケアにおけるうつ病の早期発見と早期治療の促進により非専門医によるうつ病診断も急激に増加している。

仮に日常的にうつ病患者が受診し、うつ病の診断を行う医師が全国で1万人とし、3ヶ月ごとに各医師あたり新規のうつ病患者が10人訪れ、一方その間にうつ病の治療を終了する患者が8人いるとすると、差し引き3ヶ月ごとに各医師あたり2人、年間8人患者数が増え、全体としては年間8万人増加することになる。実は平成11年以降のうつ病患者の増加はまさに年間8万人以上のペースであることが、患者実態調査の結果からも示されている。

### IV うつ病治療未終結者の増加

さらに今日急激にうつ病という診断で治療を受けている患者が急増した大きな要因として治療未終結者の増加がある。この背景にはうつ病という疾患の概念の変化がある。すなわちうつ病は慢性で再発性の疾患であることが強調され、益々推奨される継続治療期間が長期化している。

治療介入による長期化や遷延化も重大な問題である。長期の薬物療法や心理教育、休職や休養により患者が sick role を無意識に取り入れてしまったり、病状が不安定化したり、薬剤による双極スペクトラム化や、SSRI 離脱困難例が増加していることも事実である。うつ病の薬物療法においては寛解がゴールといわれるが、多くのうつ病患者の場合薬物療法を終了し、通院を終了することこそが治療のゴールのはずである。今日治療ゴールなき治療とでも呼ぶべき際限のない通院治療が急増していることもうつ病患者急増の要因となっている。これには今日最もよく用いられている SSRI であるパロキセチンの離脱が非常に難しいことも大きな要因となっている。

例えば著者が実施した精神科診療所調査の結果でも、症状寛解後の抗うつ薬の投与期間として6ヶ月と答えたのが40%と最も多かったが、2割近い医師が12ヶ月と回答しており、長期化する傾向がみられた。また、多くの医師が治療抵抗例を抱えており、これがうつ病患者増加の背景となっている。

さらに SSRI を中心とする新規抗うつ薬による中枢刺激症状である賦活症候群も治療抵抗例の増加に関与していることが推定される。賦活症候群は投与開始時だけでなく、抗うつ薬の増量や減量、中止時にも出現しやすいことを注意すべきである。賦活症候群としては投与初期の不安焦燥に伴う suicidality の惹起がよく知られているが、それ以外にも長期投与に伴う易刺激性や敵意、衝動性などの惹起、すなわちボーダーライン化とでも呼ぶべき性格変化の惹起に注意が必要である<sup>2)</sup>。さらに一部の症例では非定型的な病像の軽躁状態や躁状態の惹起すなわち双極スペクトラム化が大き

表2 うつ病診療再構築の必要性

<ul style="list-style-type: none"> <li>• DSM の訳語再考の必要性             <ul style="list-style-type: none"> <li>• DSM の disorder とは一体何か</li> <li>• 従来のうつ病概念と混同されやすい major depressive disorder 大うつ病性障害                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 訳は“憂うつ症”が妥当か</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• メランコリー型うつ病の再構築             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療に結びつくうつ病診断再構築の必要性                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 新たなメランコリー型と非メランコリー型のうつ病の区別</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 適切な why (心理・力動的アプローチ)/what (記述的・操作的アプローチ) バランスの回復</li> <li>• 狭い意味での医学モデルへの回帰             <ul style="list-style-type: none"> <li>• パンクするうつ病医療                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 精神医療においてもトリアージュの考え方が必要</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
---

な問題である。これには患者が有する素因である bipolarity を背景にした躁転と考えるべきケースと、薬剤誘発性の気分障害とみなすべき症例がある。

今日双極性障害の専門家の多くがこうした患者のすべてを患者の有する bipolarity に起因させる傾向が強まっているが、強力な薬理作用を有する SSRI などの抗うつ薬の投与による薬剤性の気分障害を無視するわけにはいかない。実際患者実態調査の結果をみても双極性障害と診断され治療を受けている患者数も 9 万人以上と急増しており、ここでも安易な双極性障害診断という問題が浮上している。

## V うつ病診療再構築の必要性

我々は今やうつ病診療再構築をすべき重大な岐路に立っていると考えられる。そのためには DSM のうつ病の訳語の再考の必要性と、メランコリー型うつ病概念の再構築、心理力動的アプローチと記述的操作的アプローチのバランスの回復、狭い意味での医学モデルへの回帰などが必要であろう (表2)。

操作的な診断基準による大うつ病の訳語としては中国における訳語である憂うつ症が妥当であろう。病因論なきうつ病診断が行われている今日メランコリー型うつ病概念の再構築が必要である。

治療に結びつくうつ病診断として新たなメランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病の区別が必要な時代となっている。

さらに一種の思考停止を起こさせる操作的なうつ病診断に、適切な why (心理・力動的アプローチ) と what (記述的・操作的アプローチ) のバランスの回復が必要である。うつ病発症の背景となる心理社会的な要因を考慮しない治療はナンセンスである。

現在多くの精神科診療所がうつ病患者で溢れ、新規の患者の診療が困難な状況になっていることが指摘されている。パンクするうつ病医療において狭い意味での医学モデルへと回帰し、うつ病診療においてもトリアージュの考え方の導入が必要な時代となっている。

## おわりに

多様なうつ病患者が訪れる今日、新たな回復のモデルが必要となっている。すなわち様々な抗うつ薬やうつ病治療はうつ病患者の回復プロセスの促進の引き金となり、回復軌道に乗せる役割を果たすものである<sup>6)</sup>。軽症のうつ病患者に対しては認知療法だけでなく、行動賦活や問題解決技法などの非薬物療法の果たす役割が大きい。ここに述べたように SSRI などの新規抗うつ薬の登場が直接的、間接的に今日のうつ病患者急増をもたらしたことは否定できない。しかしながら重症のうつ病に対してはベネフィットがリスクを上回することは間違いないが、軽症のうつ病に対しては、抗うつ薬はリスクがベネフィットを上回ることを認識すべきであろう。我々は再びヒポクラテスの誓いを思い起こすべきであろう。すなわち「一私は能力と判断の限り患者に利益すると思う養生法をとり、悪くて有害と知る方法を決してとらない。」。

## 文 献

- 1) Barbui, C., Furukawa, T.A., Cipriani, A.: Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examina-

tion of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ*, 178 (3) ; 296-305, 2008

2) Goodman, W.K., Murphy, T.K., Storch, E.A. : Risk of adverse behavioral effects with pediatric use of antidepressants. *Psychopharmacology*, 191 ; 87-96, 2007

3) Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., et al. : Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PloS Medicine*, 5 ; 260-268, 2008

4) Moncrieff, J., Cohen, D. : Do antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLoS Medicine*, 3 ; 961-965, 2006

5) Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G.,

et al. : Evidence biased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *BMJ*, 326 ; 1-5, 2003

6) Stassen, H.H., Angst, J., Hell, D., et al. : Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry*, 68 : 1195-1205, 2007

7) Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., et al. : Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 358 (3) ; 252-260, 2008

---